[アスベスト暴露と胸膜中皮腫について]

はじめに

アスベスト(石綿)は非常に細い繊維状の天然の鉱物資源で、耐久性に優れてかつ安価であ ることから古くから広く用いられてきました。特に、耐熱性・耐薬品性・耐水性や絶縁性に 優れるため、建材・摩擦材(ブレーキ等)・船舶の断熱材や家庭用品等に幅広く利用され、わ が国では特に高度成長期にその使用料が激増しました。しかしながらアスベストは様々な健 康被害を起こすことが明らかにされてから先進国ではその使用が禁止され、わが国でも 2006年に原則全面使用禁止とされました。

アスベストによる健康被害の中で最も深刻なものは、"胸膜"に発生する悪性腫瘍("がん") である胸膜中皮腫です。胸膜中皮腫は、アスベストの暴露から30~40年経ってから発生す るため、わが国では今後数十年間は患者さんが増え続けるだろう、と推測されています。胸 膜中皮腫は肺がん等に比べると患者さんの数は少なくまたその診断は簡単ではないので、専 門家に相談することが重要です。胸膜中皮腫は一般的に言って、抗がん剤や放射線治療が効 きにくくまた手術も難しいことが多いことから、あまり有効な治療法が無いとされてきまし た。しかしながら最近の診断や治療法の進歩によって、徐々にですが治療成績も上向いてき ています。これから胸膜中皮腫の診断と治療のお話をします。

1、胸膜中皮腫について

・胸部の肺あるいは心臓などの臓器や胃腸・肝臓などの腹部臓器は、それぞれ、胸膜・心 膜・腹膜という膜で包まれています。これらの膜の表面をおおっているのが「中皮」で、 この中皮から発生した腫瘍を中皮腫といいます。したがって、中皮腫は、その発生部位 によって胸膜中皮腫・心膜中皮腫・腹膜中皮腫などに分けられます。また、中皮腫には 悪性のものと良性のものとがあります。悪性のものには限局性に発育するのものと(1 ヶ所にかたまりを形成するようなもの) びまん性に発育するもの (広く胸膜や腹膜に沿 ってしみこむように発育するもの)とがあります。良性のものは、すべて限局性です。 悪性中皮腫は稀な腫瘍ですが、その発症にはアスベスト(石綿)が関与していることが 知られています。この中で、最も多い悪性胸膜中皮腫について説明します。

2. 胸膜中皮腫の診断

- ・悪性胸膜中皮腫は一旦発生すると、がん細胞が胸("胸腔")の中全体に広がるために、 その早期発見は非常に難しいとされています。
- ・そこで、図1に示したように、アスベストに暴 露された可能性のある人は、症状が無くても定 期的に健診を受けることをお勧めします。胸膜 中皮腫の一般的な症状としては、息切れ(特に 動いた時の息切れ)や胸痛ですが、初期には症 状が全くないことも少なくありません。健診等 で撮影された胸部レントゲン写真で、"胸に水 (胸水)"が貯まっている、と言われた場合、特

胸膜中皮腫の早期診断のために - 胸膜中皮腫を疑うことが重要 -

- アスベスト(石綿)の暴露歴はありませんか? 次のような所でアスベストが使用されています - 造船業(船舶に使われる断熱材等)

 - 建築や解体業(スレート/タイル/屋根/吹き付け等) その他(ブレーキ等の摩擦材、パイプなどの製品)
- 胸膜中皮腫の症状はありませんか?
 - 初期には無症状のことも多いので、アスベス 歴のある人は定期的に健診を受けましょう
 - 息切れや胸痛等の症状が現れた 胸部レントゲン写真で"胸水"が貯まった

にアスベスト暴露歴のある場合には胸膜中皮腫 を疑う必要があります(図 2)。

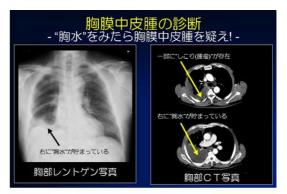


図2

・胸膜中皮腫が疑われた場合、更に精密検査 を受ける必要が出てきます。胸膜中皮腫の診断は容易ではないことも多いので、専 門医を受診することが重要です。産業医科大学では、胸膜中皮腫の診断と治療のエ キスパートが揃っていますので、何でも相談にお越しください。主な精密検査には 次のような検査があります。

1) 胸部CT(図2)

- ・患者さんへの負担が少ないので、胸膜中皮腫が疑われた場合に最優先で行う検査で す。病気をよりはっきり調べるために、点滴をしながらCTを撮影することもあり ます。
- ・びまん性発育を示す悪性胸膜中皮腫は、肺全体をつつみこむように拡がった胸膜の 肥厚や多数のしこりとして認められ、多量の胸水を伴うこともあります。

2) PET 檢查

- ・CTよりもやや高価な検査ですが、胸膜中皮腫かどうかの診断はもちろん、全身へ の病気の広がり具合を調べるためにも重要な検査です。
- ・胸部CTやPET検査はあくまでも、"胸膜中皮腫(がん)"、の可能性が低いか高いかを推定するだけ、の検査で、肺がんとの鑑別が難しい場合も多いです。 "胸膜中皮腫"であるかどうかは、以下に述べるより体への負担の大きな検査によって"細胞や組織"を採取し顕微鏡で確認する必要があります。

3) 胸腔穿刺

- ・"胸水"が貯まっている場合に、胸に細い針を刺して水を抜き、水の中の細胞を顕微 鏡で調べます。
- ・通常、部分麻酔、で比較的簡単にできますが、小さな細胞しか採取できないので、 胸膜中皮腫であると確実に診断できることはまれです。

4) 胸腔鏡検査(図3)

- ・胸膜中皮腫の診断を確定するための最も一般的な検査です。胸を 1-2cm 切開し、ここから胸腔鏡と呼ばれる内視鏡を突っ込んで、胸の中の組織を採取します。場合により 2-3 ヶ所切開して、専用の道具で診断に十分な組織を採取します。
- ・この検査を行っても、まれに胸膜中皮腫かど



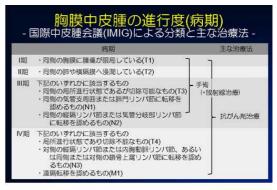
うかはっきりしないこともあります。また、胸腔鏡検査を行って "胸膜中皮腫でない"と診断されても、1年後あるいは数年~十数年後に胸膜中皮腫が発生する可能性があります。ですから、"胸膜中皮腫でない"または"胸膜中皮腫の可能性は低い"と診断されても、特にアスベスト暴露歴のある場合には定期的にCT等で経過観察する必要があります。

・胸腔鏡検査は通常、全身麻酔をかけて手術室で行います。最近は部分麻酔での胸腔 鏡検査も行われるようになってきましたが、安全性等の点から部分麻酔ではできな い場合も多いです。

2, 胸膜中皮腫の治療

・胸膜中皮腫は、患者さんの数が肺がん等に比べて少なく、また早期発見が難しい、など の理由から、有効な治療法は限られているのが現状です。治療法としては、手術、放射

線治療、抗がん剤治療(化学療法)、および対症療法などがあり、図4に示した進行具合(病期)と患者さんの体力や希望などを総合的に判断して治療法を決定します。I 期や II 期のような比較的早い時期に見つかった場合には手術を考慮しますが、実際には III 期や IV 期のような進行してから見つかる場合が少なくありません。IV 期は手術で完全に腫瘍を取り除くことができないので、手術の対象にはなりません。



义4

- ・早期発見が困難等の理由から手術ができる患者さんは全体の 10%未満でありまた放射線 治療も効果が低いことから、治療の中心は抗がん剤治療となりますがその効果も不十分 でした。しかしながらこの 10 年間に、新しい抗がん剤(ペメトレキセド/商品名"アリム タ"、以下アリムタ)の導入を中心として胸膜中皮腫に対する治療は進歩しつつあります [参考文献 1, 2, 3]。
- ・従って、患者さん個々の状態にあった最適の治療を考えていくことが非常に重要ですの で、十分に担当の医師と相談をしてください。ではこれから治療法について詳しくお話 をすることにします。

2-1, 抗がん剤治療

・現在のところ、胸膜中皮腫に対して有効性が確認されている唯一の抗がん剤は"ペメトレキセド(商品名:アリムタ)"です。現在では、アリムタとシスプラチンという二種類の抗がん剤を組み合わせてまず治療を開始する方法が標準治療(=最良の治療)とされています。 抗がん剤治療の詳しいことについては以下の専門家向けの文章を参考にしてください。

1, 初回化学療法(表 1)

Performance status(PS)良好な胸膜中皮腫症例には一般的に化学療法が行われてきたが、胸膜中皮腫に対する化学療法の臨床的有用性はランダム化比較試験(randomized controlled trial, RCT)で確認されているわけではない。英国のグループは化学療法の有用性を検証する目的で症状緩和療法 (best supportive care, BSC)のみ群と BSC+化学療法 (Mitomycin+Vinblastine+Cisplatin[CDDP]/MVP またはビノレルビン Vinorelbine[VNR])群を比較するランダム化試験(MS01)を行い、2007年米国臨床腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)で結果が公表された[4]。それによると BSC 群の全生存期間 (overall survival, OS)の中央値(median survival time, MST)が 7.6 τ 月(1年生存率 30%)に対し、化学療法(MVP または VNR 単剤)を加えると MST が 8.5 τ 月(1年生存率 37%)と若干の延長(ハザード比[hazard ratio, HR]=0.89[0.72-1.12]; P=0.32)を認め、特に VNB 群では良好な成績であった(MST は 9.4 τ 月で 1年生存率 42%; HR=0.82[0.63-1.05])。この試験では化学療法の臨床的有用性(OS や QOL の有意な改善)は示されなかったものの、使用された化学療法レジメンが現在の "標準" レジメンに劣ることや、それでも VNR 群では若干の生存期間の延長を認めたことから、現在では PS0-2 の全ての症例に化学療法を考慮すべきというコンセンサスが得られている[1,3]。

胸膜中皮腫に対する化学療法剤単剤での効果は低く、第 II 相試験での奏功率は概ね 10% 未満である[3-7]。併用療法においてはプラチナ製剤を含むレジメンの方が非プラチナ薬剤の併用レジメンよりも効果が高く(奏功率 24.9% vs 10.4%)[5]、特に CDDP とドキソルビシン doxorubicin(DXR)、ゲムシタビン Gemcitabnine(GEM)、あるいはイリノテカン irinotecan(CPT-11)の併用が頻用されてきた。しかしながらこれらの結果は第 II 相試験の結果であり、胸膜中皮腫に対する化学療法の生存への寄与は明確ではなかった。

このような状況の中で 2002 年と 2004 年の ASCO でそれぞれ CDDP 単剤と CDDP+ペメトレキセド Pemetrexed(MTA; アリムタ TM)[6]および CDDP 単剤と CDDP+Raltitrexed(日本未発売; Tomudex TM)[7]の RCT の結果が報告され、いずれも CDDP 単剤に比べて併用療法が有意に全生存期間を延長することが示された。中でも前者では MTA の併用により OS(中央値, 9.3 ヶ月対 12.1 ヶ月; P=0.002)とともに奏功率(17%対 41%; P<0.001)や PFS(中央値, 3.9 ヶ月対 5.7 ヶ月; P=0.001)とも有意な改善を示しており、現在のところ CDDP+MTA 併用療法が悪性胸膜中皮腫に対する初回治療の "標準"レジメンとされる[3, 5, 8]。

MTA は複数の葉酸代謝酵素の阻害により抗腫瘍効果を発揮する新規抗癌剤であり、単剤で胸膜中皮腫に 14.1%の奏功率が報告され胸膜中皮腫に対する"key-drug"と考えられる[9]。 MTA の標準用量は 500mg/m^2 で、通常は CDDP(75mg/m^2)とともに day1 に投与し、3 週毎に繰り返す。この際に MTA の毒性を軽減するために MTA 投与の 7 日以上前から最終投与日から 22 日目まで葉酸(1 日 1 回 0.5 g[例: パンビタンTM末 1g]を連日経口投与)とビタミンB₁₂(1 回 1 mg[例: フレスミンTM S注射液]を 9 週毎に筋肉注射)の投与が必須である。具体的な投与スケジュール例を図 1 に示すが、投与に当たっては添付文書等を熟読のこと。尚、CDDP の使用が適切でない症例においては MTA 単剤または CBDCA(area under curve, AUC=5)や GEM(1250mg/m^2)との併用が代替レジメンとして考慮され、第 II 相試験ではCBDCA や GEM の併用とも 20%程度の奏功率が報告されている[10,11,12]が、その有効性は確立していないことを十分に患者さんに説明の上で施行のこと。

2, 二次化学療法(表 2)

化学療法既治療の悪性胸膜中皮腫に対する化学療法は確立していないが[13・23]、MTA が悪性胸膜中皮腫に対する"key-drug"であることから、1st-line 化学療法として MTA を含まないレジメンを施行された症例に対しては 2nd-line 化学療法として MTA を含む化学療法を行うことが妥当と考えられる。2006年に公表された RCT では、前治療として MTA を含まない化学療法を施行された悪性胸膜中皮腫症例が BSC 群と BSC+MTA(単剤 500mg/m²を3週毎投与)群にランダム化割付され、PFS は BSC+MTA 群が有意に良好(中央値: 1.51ヶ月対3.81ヶ月; P=0.0002)であることが示された[19]。本試験では OS は両者間で有意差を認めず、これは後治療(BSC 群で半数以上の症例で MTA を含む後治療)の影響が大きいと考えられ、MTA は 2nd-line 化学療法においても有用と言えよう。ここで 2nd-line 化学療法において MTA 単剤が良いか MTA とプラチナ製剤等との併用が良いかについては RCT の結果が無いので結論は明確ではないが、第 II 相試験[18]や海外での MTA 認可までの EAP(Expanded access program)に基づいた非盲検多施設共同試験[20, 21]の結果からは CDDP との併用で最も良好な成績得られており、PS 良好で耐用可能であれば CDDP+MTA 併用療法が 2nd-lineでも勧められだろう。

一方、我が国でも MTA が 2007 年 1 月に承認・薬価基準収載されて 1st-line 化学療法における "標準"治療薬として広く使用されるに伴い、MTA 既治療例に対する 2^{nd} -line 化学療法が問題となってくる。このような症例に対しては GEM、CPT-11、DXR やプラチナ製剤等の単独または併用療法が試みられ、先に述べた未治療例に対する CDDPと CDDP+MTA のランダム化比較試験[6]においては、CDDP+MTA 群では後治療として GEM を含むレジメンが最も用いられていた[24]。この探索的検討において CDDP+MTA 後に後治療を行った症例で最も良好な予後(MST15.3 $_{f}$ 月、後治療なしでは $_{f}$ 9.8 $_{f}$ 月)が報告されており、前向き試験としては少数の第 II 相試験の報告[22, 23]しかなくエビデンスレベルとしては低いものの、臨床実地では PS 良好な症例には $_{f}$ 2nd-line 化学療法を考慮すべきと考えられる。

3、分子標的薬剤(表3)

新規化学療法剤(抗腫瘍リボヌクレアーゼ ranpirnase[25]や新規ビンカアルカロイド系薬剤 vinflunine[26]等)とともに悪性胸膜中皮腫に対する分子標的薬剤の開発も進められたが、上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor, EGFR)のチロシンキナーゼ阻害剤(tyrosine kinase inhibitor, TKI)であるゲフィチニブ gefitinibやエルロチニブ erlotinib等はほとんど効果がみられなかった[27-29]。

悪性胸膜中皮腫の進展には血管新生が大きく関与していることから、血管新生を標的とした薬剤の開発が進められたが、サリドマイド thalidomide[30]、semaxinib(SU5416)[31] vatalanib(PTK787)[32]、や sorafenib(BAY43-9006)[33]はいずれも限られた効果しか得られなかった。悪性胸膜中皮腫では血清 VEGF 値が高ことから、最も期待された薬剤のひとつが抗 VEGF 抗体 Bevacizumab (Avastin $^{\text{TM}}$, アバスチン)であった。しかしながら CDDP+GEM と CDDP+GEM+Bevacizumab(CG+B)のランダム化第 II 相試験では、両群間で奏功率や生存(OS/PFS)のいずれにも全く差を認めなかった[34]。但し、血清 VEGF 値が中央値(144pg/ml)より低い症例では CG+B 群の方が OS/PFS ともに有意に良好(P=0.028 および P=0.043)であった。このことは、悪性胸膜中皮腫は全体として VEGF 値が高すぎて

Bevacizumab では制御できず、このために Bevacizumab の有効性が示されなかったことが
示唆される。いずれにしても悪性胸膜肺中皮腫に対する分子標的剤の効果は今後の検討課題
である。

表1、化学療法未治療悪性胸膜中皮腫に対する化学療法

	化学療法剤またはレジメン	症例数	奏功率	全生存期間中央値	無増悪期間中央値
第II相	相試験の集計[3,5](症例数の後の	括弧内は臨	床試験の数	(を示す)	
单	刹				
	アルキル化剤	194(7)	4.6%		
	アンソラサイクリン系薬剤	319(10)	6.1%		
	タキサン系薬剤	111(4)	5.1%		
	ビンカアルカロイド系薬剤	115(5)	3.6%		
	GEM	72(3)	6.7%		
	代謝拮抗剤	319(8)	9.0%		
	*MTA	64(1)	14.1	%	
	トポイソメラーゼ阻害剤	117(4)	4.9%		
	CDDP	108(5)	20.0%		
	CBDCA	89(3)	10.1%		
併月	用療法				
	プラチナベース	790(19)	24.9%		
	非プラチナ	247(12)	10.4%		
第 III	相試験				
Μι	uers [4] (2007年)				
	BSC	136		7.6 ヶ月(1 生率 30%)	
	BSC+化学療法	273		8.5 ヶ月(1 生率 34%)	
	(MVP または VNR)*			HR0.89[0.72-1.12]; P=0.32	
	*MMC+VBL+CDDP(M	VP)	137	7.8 ヶ月(1 生率 31%)	
				HR0.98[0.76-1.28]; P=0.91	
	*VNR		136	9.4 ヶ月(1 生率 42%)	
				HR0.81[0.63-1.05]; P=0.11	
Vo	gelzang [6] (2003年)				
	CDDP	222	17%	9.3 ヶ月(1/2 生率 38%/17%)	3.9 ヶ月
	CDDP+MTA	226	41%	12.1 ヶ月(1/2 生率 50%/22%)	5.7 ヶ月
			p<0.001	HR0.77(0.60-0.90); P=0.002	HR0.68; P=0.001
vai	n Meerbeeck [7] (2005 年)				
	CDDP	124	14%	8.8 ヶ月(1/2 生率 40%/10%)	4.0 ヶ月
	CDDP+Raltitrexed	126	24%	11.4 ヶ月(1/2 生率 46%/19%)	5.3 ヶ月
			p=0.056	HR0.76(0.58-1.00) P=0.048	HR0.78; P=0.058

表 2、化学療法既治療悪性胸膜中皮腫に対する化学療法([13] Table 3 を改変)

		試験デザイン	レジメン	症例数	奏功率	全生存期間	無増悪生存			
						中央値#	期間中央値			
MT	MTA を含まない化学療法既治療例									
	Giaccone [14] (2002 年) II 相	ZD0437	47	(MR12%)	6.7 ヶ月	2.5 ヶ月			
	Fizazi [15] (2003 年)	II 相	L-OHP+Raltitrexed	15	20%	44 週	27 週			
	Porta [16] (2005 年)	II 相	L-OHP+Raltitrexed	14	0%	3.5 ヶ月	1.9 ヶ月			
	Fennell [17] (2008年)	II 相	CPT-11+MMC+CDDP	10	30%	7.3 ヶ月	7.3 ヶ月			
-	Sorenson [18](2007年)) II 相	MTA	28	21%	294 日	147 日			
			MTA+CBDCA	11	18%	258 日	222 日			
	Jassem [19] (2006年)	III 相	MTA	123	19.2%	8.64 ヶ月	3.81 ヶ月			
			BSC	120	1.7%	9.76 ヶ月	1.51 ヶ月			
				_	P<0.001	P=0.7036	P=0.0002			
	Janne [20] (2006年)	EAP	MTA	91	5.5%	4.1 ヶ月	ND			
			MTA+CDDP	96	30.0%	7.6 ヶ月	ND			
	Ulrich [21] (2007年)	EAP	MTA	396	12.1%	ND(58.1%)	4.9 ヶ月			
			MTA+CDDP	151	23.8%	ND(67.9%)	7.4 ヶ月			
			MTA+CBDCA	285	16.8%	ND(65.5%)	6.9 ヶ月			
MT	A を含む化学療法既治療	·								
	Serke [22] (2006年)	II相	L-OHP +/- GEM	18	(MR22%)	ND	ND			
	Zucali [23] (2008年)	II 相	GEM+VNR	30	10%	10.9%	2.8 ヶ月			

* 表 2 脚注:

EAP, expanded access program; BSC, Best supportive care(症状緩和療法);

CDDP, Cisplatin(シスプラチン); CBDCA, carboplatin(カルボプラチン);

MTA, Pemetrexed(ペメトレキセド); L-OHP, Oxaliplatin(オキザリプラチン);

CPT-11, Irinotecan(イリノテカン); MMC, Mitomycic C(マイトマイシン C);

GEM, Gemcitabine(ゲムシタビン); VNR, vinorerbine(ビノレルビン);

MR, minor response; ND, not determined

#全生存期間: カッコ内は1年生存率

表3、悪性胸膜中皮腫に対する分子標的剤の効果(主な第II 相試験の要約)

発表者	薬剤	作用機序		症例数		奏功率	全生存期間中央値#	
シグナル伝達阻	害剤							
Mathy [27](2005年)	Imatinib		R-ABL/c-KIT/PDGFR チ ロシンキナーゼ阻害	25	0%	⁄o	398 日	63 日
Ramaswamy [28](2005 年)	Gefitinib	EG	FR チロシンキナーゼ阻 害	43	4.	7%	6.8 ヶ月	2.6 ヶ月
Garland [29] (2007 年)	Erlotinib					⁄o	10 ヶ月	2ヶ月
血管新生阻害								
Baas [30] (2005 年)	Thalidomide		機序不明 (VEGF 阻害等)	40	0%	⁄ ₀	230 日	ND
Kindler [31] (2001 年)	Semaxinib (SU5416)		VEGFR チロシンキナ ーゼ阻害	9	(N	IR36%)	ND	ND
Jahan [32] (2006 年)	Vatalanib (PTK787/ZK222584)		VEGFR/PDGFR チロ シンキナーゼ阻害	47	11	%	10.0 ヶ月	4.1 ヶ月
Janne [33](2007年)	Sorafenib		VEGFR/PDGFR/Flt-3 (及び RAF/c-KIT)チロ シンキナーゼ阻害	51	49	6	10.7 ヶ月	3.7 ヶ月
Karrison	Bevacizumab CDDP+		抗 VEGF 抗体					
[34](2007年)			GEM	55 5	22%	14.7 ケ月	[(57%)	6.0 ヶ月(14%)
	CDDP+GEM+Bevacizum		GEM+Bevacizumab	53	25%	15.6 ケ月	(59%)	6.9 ヶ月(17%)
						(HR1.13	; P=0.91)	(HR0.94; P=0.88)

* 表 3 脚注:

PDGFR, platelet-derived growth factor receptor(血小板由来增殖因子受容体)

EGFR, epidermal growth factor receptor(上皮成長因子受容体)

VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor(血管内皮細胞増殖因子受容体)

VEGF, vascular endothelial growth factor(血管内皮細胞增殖因子)

MR, minor response; ND, not determined

#全生存期間: カッコ内は1年生存率

##無再発生存期間: カッコ内は1年生存率

2-2、手術と集学的治療

- ・比較的早期の I-II 期や一部の III 期の患者さんには、手術も考慮されます。しかしながら、 手術を行っても再発率が高いことと手術の体への負担が大きいことから、手術を行うか どうかは慎重に決める必要があります。
- ・現在、一般的に胸膜中皮腫の根治手術として行われているのは、腫瘍の存在する側の肺と胸膜を全部一塊に摘出する"胸膜肺全摘徐術"といわれる方法です。この方法では、胸膜をすべて取り除くために、肋骨、心膜や横隔膜等も部分的に切除する必要があり、体への負担は非常に大きくなります。一方で、肺を残して胸膜だけを取り除く胸膜切除術も行われますが、完全に胸膜を切除することは困難です。
- ・手術で完全に腫瘍を取り除けたとしても再発率が高いため、体力が許せば手術後に放射線 治療も考慮します。最近では、手術前に抗がん剤治療を行って、その後に手術、そして 手術後に放射線治療を行う、という厳しい治療法も試みられていますが、体への負担が 非常に大きいために慎重に考える必要があります。詳しいことについては、専門家向け の以下の文章を参考にしてください。

多くの固形腫瘍と同様に悪性胸膜中皮腫においても手術が治癒を目指す上での最も有効な治療法ではあるが、手術単独での予後は極めて不良であり予後改善のためには化学療法や放射線治療を加えた集学的治療(bi-modality または tri-modality therapy)が必要と認識されている[35,36]。但し、現時点では技術的に完全切除可能と考えられる胸膜中皮腫症例に手術を行った方が良いとの信頼性の高いエビデンス evidence は存在せず、手術は"標準療法"として臨床実地で推奨されるものではない[37-39]。例えば Flores らは1990-2005 年に Memorial Sloan-Kettering Cancer Center(MSKCC)で診断された945例の悪性胸膜中皮腫症例を解析し、多変量解析で上皮型(HR=0.59[0.46-0.71])等とともに手術を試行すること(HR=0.75[0.62-0.91]; P=0.003)が良好な予後予測因子であることを示した[40]が、このような後ろ向きの解析結果をもって"手術が勧められる"と結論付けることはできない[41]。英国では現在、切除可能悪性胸膜中皮腫症例に対して化学療法と放射線治療に加えて根治手術を行なったほうが良いか否かを検証するランダム化試験(MARS, mesothelioma and radical surgery)[42]が行なわれており、その結果が期待される。

1, 手術方法と手術適応

悪性胸膜中皮腫に対する手術方法には、胸膜と肺を $en\ bloc$ に切除する胸膜肺全摘除術 (extrapleural pneumonectomy, EPP) と 胸膜のみを切除する胸膜切除/剥皮術 (pleurectomy/decortication, P/D)がある。理論的には胸膜や胸腔内に腫瘍が限局していれば胸膜切除により腫瘍の完全切除が可能であるが、実際には局所浸潤傾向の強い胸膜中皮腫において肺を残して腫瘍を完全切除することは困難である。従って P/D はあくまでも症状緩和目的で行なわれる姑息的な手術[43, 44]であり、根治を目指すための"標準的"術式は EPP であるとされている[45]。

しかしながら EPP は単なる肺全摘除術とは比較にならない大きな侵襲を伴う術式であり、1990 年代前半までは 10%以上という極めて高い手術関連死亡率 (31% [46]や 15%

[47]])が報告されていた。その後の適切な症例選択や手術および周術期管理の向上等[48] により手術の危険性は改善されたものの、最近の報告でも手術関連死亡は 5%程度と依然として高い(表 4)[49-57]。これに対して P/D は EPP と比べて手術侵襲が低く、手術関連死亡も 5%以下である一方で腫瘍残存の可能性が高い上に術後に肺が残存するために術後患側の片側全胸郭照射を行うことが困難になる。両術式のランダム化比較試験が存在しないために厳密なエビデンスに基づいて両術式の優劣を論じることは不可能であるが、少数の後ろ向きの検討[53・57]を見る限り EPP が生存期間中央値において P/D より優れている、とは言い難い。しかしながら術後生存期間の中央値としては EPP と差がなくても P/D はあくまでも姑息的手術と捕らえるべきであり、治癒を目指すなら EPP が選択されるべき術式であろう。重要なことは EPP により治癒や長期生存が期待できる症例(上皮型で I-II 期症例など)をいかに選択するであり、そのためには厳格な術前評価が必要である。例えば術前の進行度評価は画像診断だけでは不十分であり、我々の施設では EPP 適応症例には術前に縦隔鏡検査・対側胸腔鏡検査および腹腔鏡検査を行なって、縦隔リンパ節転移、対側胸腔内進展あるいは中皮腫の対側同時発生、あるいは腹腔鏡内進展を除外している[58]。

2, 手術(EPP)を含む集学的治療

悪性胸膜中皮腫で治癒を目指すならば手術(EPP)を含む集学的治療が必要になるが、集学的治療のうち、手術を先行させて術後に補助療法(化学療法や放射線治療)を追加する方法は、比較的良好な成績をもたらすことが報告されている[49,50]。特に EPP 後の患側胸郭全体に放射線照射を行う片側全胸郭照射(hemithoracic-radiation, H-RT)は、局所再発予防に効果があるとされている。これまでに報告された最も大規模な研究はSugarbaker らによる183例の後ろ向きの研究(1999年)で、EPP 後に化学療法と H-RTを追加することにより比較的良好な成績(全生存期間中央値19ヶ月、術後2および5年生存率38%および15%)が得られたとしている[49]。一方、Ruschらが2001年に報告した前向きの第 II 試験では、EPP 後に H-RT を追加し、同様に比較的良好な成績(全生存期間中央値17ヶ月、術後3年生存率27%)が報告され、特にI-II 期に限ると全生存期間中央値は33.8ヶ月であった(表5)[50]。このような結果は術後のH-RTの有用性を示唆するものではあるが、依然としてEPP 術後の予後は良好とは言えず、特にIII-VI 期症例は極めて不良(全生存期間中央値10ヶ月[50])であり、切除可能悪性胸膜中皮腫の治療成績向上のためには更なる治療法の進歩が不可欠である。

近年では術後のH-RTに加えて術前導入化学療法(induction chemotherapy, IT)を行うことによる予後改善が試みられ、MTA 出現以前には CDDP と GEM の併用化学療法が多く用いられてきたいくつかの前向き試験が報告されている(表 5)[60-63]。これらの試験では CDDP/GEM-->EPP-->H-RT の組み合わせにより全生存期間が 20 ヶ月を超えつつあり、このような術前 IT と術後 H-RT の組み合わせた"tri-modality therapy"が現在のところ集学的治療の"標準的"な組み合わせとみなされている。

ただし MTA の出現によって進行悪性胸膜中皮腫に対する標準化学療法は CDDP+MTA であることから、集学的治療においても術前導入化学療法として CDDP+MTA がより望ましいと考えられ現在世界中で臨床試験が進行中である。現在の

ところ術前 CDDP+MTA と EPP そして術後 H-RT の安全性と効果に関しては限られた報告しかなく、2007年の ASCO でトロントグループの後ろ向きの検討結果[64]と北米の多施設共同第 II 相試験の中間解析結果[63]が報告されたのみである。前者では術前導入療法(約半数が CDDP+MTA)後の EPP による完全切除率が 77%(56 例中 43 例)で手術関連死亡率は 6.7%、術後 H-RT に進むことができた症例は 57%(50Gy 以上照射できた症例は 45%)であった[64]。また後者では、75 例の適格症例のうち,術前導入化学療法 (CDDP+MTA を 4 コース、奏効率 29%)後に EPP を完遂できたのは 50 例(67%),更に EPP 後に H-RT を開始することができたのはわずか 42 例(56%)のみであった[63]。

3, 今後の展望

悪性胸膜中皮腫に対する治療法は MTA の出現により大きな進歩を遂げたが、初回化学 療法後の 2nd-line 化学療法や EPP を含む集学的治療など、まだまだ課題が多い。悪性 胸膜中皮腫治療法の更なる進歩を目指して、平成 18 年度文部科学省科学技術振興調整費 "アスベスト関連疾患への総括的取り組み"の一環として、全国規模の臨床試験を行う ことになった。現在 MTA を含まない化学療法既治療例に対する 2nd-line 化学療法につ いての "ペメトレキセドを除く化学療法による前治療歴のある切除不能悪性胸膜中皮腫 を対象としたシスプラチン・ペメトレキセド併用療法の第 II 相臨床試験"と、切除可能 症例に対する集学的治療についての"切除可能悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセド を含む集学的治療に関する妥当性試験(feasibility study)"が開始されている(表 6)。臨 床試験の詳細については中皮腫臨床試験センターのホームページ (http://www.hyo-med.ac.jp/department/jmrc/)を参照のこと。切除可能症例に対する EPP を含む集学的治療の臨床試験立案に先立って、我が国での悪性胸膜中皮腫に対する EPP の現状を把握するために、2007年に日本全国 69 施設にアンケート調査を実施した。 このうち 61 施設から回答があり、その結果 2006-2006 年の 5 年間に当該施設で施行さ れた EPP の総件数は 171 件であり、手術関連死亡率はわずか 0.6%であり生存期間中央 値も 23 ヶ月と良好な成績であることが判明した[66]。この結果に基づいて CDDP+MTA-->EPP-->H-RT からなる集学的治療の前向き臨床試験を計画し、その feasibility を検証することとした。現時点では悪性胸膜中皮腫に対する EPP も EPP を 含む集学的治療も、臨床的有用性の確立していない"実験的"治療であり、このような 臨床試験を通じて安全性や効果を検証することにより、新たな治療法の確立を目指すべ きであると考えられる。

表 4、悪性胸膜中皮腫に対する胸膜肺全摘除術(EPP)を含む最近の主な手術成績の要約 (すべて後ろ向きの研究であり、重複報告は最新の報告のみ表示)

著者	術式	症例数	手術関連		生存	多変量解析による有意な予後因子
			死亡率	中央値	2/5 生率	(HR[95%信頼区間]と P 値)
EPP のみ						
Sugarbaker [49] (1999 年)	EPP	183	3.8%	19 ヶ月	35%/15%	 ・非上皮型: HR3.0[2.0-4.5]; P<0.0001 ・切除断端陽性: HR1.7[1.2-2.6]; P=0.0082 ・胸膜外リンハ[°] 節転移: HR2.0[1.3-3.2]; P=0.0026
de Perrot [50] (2007 年)	EPP	50	8%	11ヶ月	24%(3年)	・縦隔リンハ [°] 節転移: HR[1.1-5.2]; P=0.04
Edwards [51] (2007 年)	EPP	105	6.7%	14.5 ヶ月	31%(2年)	・縦隔リンハ [°] 節転移: HR1.7[1.0-2.8]; P=0.04
Rice	EPP	100	8%	10.2ヶ月	26/19%(2/3	年)・リンパ 節転移: HR1.85[1.14-3.01]; P=0.013
[52] (2007年)	EP	P+術後 IM	RT(63 例)	14 ヶ月	32/21%(2/3	年)・男性: HR3.16[1.34-7.46]; P=0.009
	EP	P のみ(37 f	列)	ND	ND	・肉腫型: HR4.15[1.88-9.16]; P=0.000
EPP と P/D						
Aziz	EPP	64	9.1%	13ヶ月*	0%(3年)*	*EPPに術後化学療法を加えると予後改善(生存
[53] (2002年)	P/D	47	0%	14 ヶ月	55%(1年)	期間中央値 35 ヶ月; 3 年生存率 48%)
12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 1				: :-	NS	
Martin-Ucar	EPP	45	8.9%	15 ヶ月	53%(1年)	#縦隔リンパ節転移陽性症例のみの検討
[54] (2007年)	P/D	12	8.3%	16 ヶ月	55%(1年)	
				P	=0.4	
Okada	EPP	31	3.2%	13 ヶ月	33%(3年)	・非上皮型: HR2.922[1.366-6.249]; P=0.0057
[55] (2008年)	P/D	34	0%	17 ヶ月	24%(3年)	・III-IV 期: HR2.792[1.459-5.343]; P=0.0019
		-		P=0	0.9220	・P/D 施行: HR1.498[0.806-2.786]; P=0.2011
Schipper	合計	266	6.3%	10.7ヶ月		
[56] (2008年)	EPP	-	73 8.2%	16.0ヶ月	61%/14%	
	totalP	/D	10 0%	17.2ヶ月	35%/ND	
	subtot	alP/D	34 2.9%	8.1 ヶ月	15%/ND	
Flores	合計	663	6%	14 ヶ月	12%(5年)	・非上皮型: HR1.3[1.11-1.60]; P<0.001
[57] (2008年)	EPP	385	7%	12 ヶ月		・III-IV 期: HR1.4[1.28-1.55]; P<0.001
	P/D	278	4%	16 ヶ月		·集学的治療: HR0.45[0.38-0.54]; P<0.001
				P<0.001		・EPP 施行: HR1.4[1.18-1.69]; P<0.001

	試験デザイン		CT	EPP	H-RT	
	適格規準 治療計画	症例と内訳	奏功率	完遂率 (死亡率)	施行率	生存期間(全生存中央値)
手術(EPP)>	術後放射線治療(H-RT)					
Rusch	単施設第 II 相	88 例	ND	70%(R0)	61%	EPP 施行例 17.0 ヵ月(3 生率 27%)
[59]	• 切除可能	・I-II 期 22%		(11%)		・I-II 期 33.8 対 III-IV 期 10 ヶ月
(2001年)	· EPP→H-RT	・上皮型 68%				
術前化学療法	(CT)>手術(EPP)> 術	f後放射線治療(H-	RT)			
Weder	 単施設 Pilot	19 例	32%	84%	32%	23 ヶ月(2 生率 37%)
[60]	• T1-3, N0-2, M0	• N2 症例なし		(0%)		(無再発生存期間中央値 16.5 ヶ月)
(2004年)	· CDDP/GEM	・上皮型 74%				
	>EPP>H-RT					
Flores	単施設 Feasibility	19 例	26%	42%	42%	19 ヶ月
[61]	・III-IV 期	・III-IV 期のみ		(0%)		・EPP 施行例 33.5 対
(2006年)	· CDDP/GEM	(IV期 32%)				EPP 非施行例 9.7 ヶ月(P<0.01)
	>EPP>H-RT	・上皮型 74%				
Weder	多施設 Feasibility	61 例	ND	74%	59%	19.8 ヶ月
[62]	• T1-3, N0-2, M0	・I-II 期 62%		61%(R0)	(開始)	・EPP 施行例 23 ヶ月
(2007年)	· CDDP/GEM	・上皮型 69%		(2.2%)		・上皮型 21.9 対非上皮型 11.1 月
	>EPP>+/-H-RT					(無再発生存期間中央値 13.5 ヶ月)
Rea	単施設 Feasibility	21 例	33.3%	80.9%	71.4%	22.5 ヶ月(2/3/5 生率 52/33/19%)
[63]	・I-III 期	・I-II 期 24%		(0%)		・EPP 施行例 27.5 ヶ月
(2007年)	· CBDCA/GEM	・上皮型 95%				(2/3/5 生率 59/41/24%)
	>EPP>H-RT					(無再発生存期間中央値 16.3 ヶ月)
Krug	多施設第 II 相	75 例	29.3%	67%	71.4%	16.6 ヶ月(2 生率 34%)
[64]	• T1-3, N0-2, M0	・I-II 期 51%		(ND)		・I-II 期 17.3 対 III-IV 期 16.3 月
(2007年)	· CDDP/MTA	・上皮型 80%				・上皮型 17.3 対非上皮型 13.8 月
	>EPP>H-RT					(無再発生存期間中央値 13.1 ヶ月)

表 6、平成 18 年度文部科学省科学技術振興調整費 "アスベスト関連疾患への総括的取り組み": 臨床試験の概要

種類	主な適格規準	プロトコール治療	評価項目		予定
			主要	副次的	症例数
切除可能悪性胸膜中	皮腫に対するペメト	レキセドを含む集学的治療に	関する妥当性試験(feasibility study)	
Feasibility 試験	• 切除可能症例	CDDP(60mg/m ²)+	完全切除率	治療完遂率	40 例
	• T0-3/N0-2/M0	MTA(500mg/m²) 3 コース	治療関連死亡率	有害事象発生率	
	・年齢 20-75 歳	>EPP>H-RT(54Gy)		無再発生存率(2年)	
	• PS0-1			全生存率(2年)	
				奏功率	
ペメトレキセドを除	く化学療法による前沿	台療歴のある切除不能悪性胸	膜中皮腫を対象とし	<i>、たシスプラチン・ペ</i>	メトレキ
セド併用療法の第 II	[相臨床試験				
第 II 相試験	・MTA を除く化学	CDDP(60mg/m²)+	無増悪生存期間	奏功率	40 例
	療法既治療例	MTA(500mg/m²) 6 コース迄		有害事象発生率	
	・年齢 20-75 歳			全生存期間	
	• PS0-1				

[参考文献]

- 1, Tsiouris A, Walesby RK. Malignant pleural mesothelioma: current concepts in treatment. Nat Clin Practice Oncol 2007; 4: 344-352
- 2, Carbone M, Albelda SM, Broaddus VC, et al. Eighth international mesothelioma interest group. Oncogene 2007; 26: 6959-6967
- 3, Fennell DA, Gaudino G, O'Byrne KJ, et al. Advances in the systemic therapy of malignant pleural mesothelioma. Nat Clin Practice Oncol 2008; 5: 136-147
- 4, Muers M, Fisher P, Snee M, et al. A randomized phase III trial of active symptom control (ASC) with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: first results of the British Thoracic Society (BTS)/Medical Research Council (MRC) MS01 trial. J Clin Oncol 2007; 25: 390s (abstract #LBA7525)
- 5, Ellis P, Davis AM, Evans WK, et al. The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a systematic review and practice guideline. J Thorac Oncol 2006; 1: 591-601
- 6, Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin vs cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003; 21: 2636-2644
- 7, van Meerbeek JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and National Cancer Institute of Canada. J Clin Oncol 2005; 23: 6881-6889
- 8, Green J, Dundar Y, Dodd S, Dickson R, Walley T. Pemetrexed disodium in combination with cisplatin versus other cytotoxic agents or supportive care for the treatment of malignant pleural mesothelioma. Cochrane Database Syst Rev. 2007; Jan 24;(1)
- 9, Scagliotti G, Shin D, Kindler HL, et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma J Clin Oncol 2003; 21:1556-1561
- 10, Ceresoli GL, Betta GP, Castagneto B, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2006; 24: 1443-1448
- 11, Castagneto B, Botta M, Aitini E, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. Ann Oncol 2008; 19: 370-373
- 12, Janne PA, Simon GR, Langer CJ, et al. Phase II trial of pemetrexed and gemcitabine in chemotherapy-naive malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2008; 26: 1465-1471
- 13, Geresoli GL, Gridelli C, Santoro A. Multidisciplinary treatment of malignant pleural mesothelioma. The Oncologist. 2007; 12: 850-63
- 14, Giaccone G, O'Brien ME, Byrne MJ, et al. Phase II trial of ZD0473 as second-line

- therapy in mesothelioma. Eur J Cancer 2002; 38: S19-S24
- 15, Fizazi K, Doubre H Le Chevalier T, et al. Combination of ralitrexed and oxaliplatin is an active regimen in malignant mesothelioma: results of a phase II study. J Clin Oncol 2003; 21: 349-354
- 16, Porta C, Zimatore M, Bonomi L, et al. Ralitrexed-oxaliplatin combination chemotherapy is inactive as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma patients. Lung Cancer 2005; 48: 429-434
- 17, Fennell DA, Steele JP, Shamesh J, et al. Efficacy and safety of first- or second-line irinotecan, cisplatin, and mitomycin in mesothelioma. Cancer 2007; 109: 93-99
- 18, Sorenson JB, Sundstorm S, Perrell K, et al. Pemetrexed as second-line treatment in malignant pleural mesothelioma (MPM) after platinum-based first-line treatment. J Thorac Oncol 2007; 2: 147-152
- 19, Jassem J, Ramlau R, Santoro A, et al. A randomized phase III trial comparing pemetrexed plus best supportive care (BSC) vs BSC in previously treated patients (pts) with advanced pleural mesothelioma (MPM) Ann Oncol 2006; 17: ix214 (abstract#7150) 20, Janne PA, Wozniak AJ, Belani CP, et al. Pemetrexed alone or in combination with cisplatin in previously treated malignant pleural mesothelioma: Outcomes from a phase IIIB expanded access program. J Thorac Oncol 2006; 1:506-512
- 21, Ulrich G, Paul T, Joachim von P, et al. Open-label studyof pemetrexed alone or in combination with a platinum for previously treated patients (pts) with malignant pleural mesothelioma (MPM): outcomes from the international expanded program. J Thorac Oncol 2007; 2: S372-3 (abstract #C5-03)
- 22, Serke M, Xanthopoulos A, Bauer T. Second line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma with oxaliplatin/gemcitabine. Ann Oncol 2006; 17 (suppl 9): 231a (abstract #780)
- 23, Zucali PA, Ceresoli GL, Garassino I, et al. Gemcitabine and vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. Cancer 2008; 112: 1555-1561
- 24, Manegold C, Symanowski J, Gatzemeier U, et al. Second-line (post-study) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. Ann Oncol 2005; 16: 923-927
- 25, Mikulski SM, Costanzi JJ, Vogelzang NJ, et al. Phase II trial of a single weekly intravenous dose of ranpirnase in patients with unresectable malignant mesothelioma. J Clin Oncol 2002; 20: 274-281
- 26, Talbot DC, Margery J, Dabouis G, et al. Phase II study of vinflunine in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2007; 25: 4751-4756
- 27, Mathy A, Baas P, Dalesio O, et al. Limited efficacy of imatinib mesylate in malignant mesothelioma: a phase II trial. Lung Cancer 2005; 50; 83-86
- 28, Govindan R, Kratzke RA, Herndon JE 2nd, et al. Gefitinib in patients with malignant

- pleural mesothelioma: a phase II study by the Cancer and Leukemia Group B. Clin Cancer Res 2005; 11: 2300-2304
- 29, Garland LL, Rankin C, Gandara DR, et al. Phase II study of erlotinib in patients with malignant pleural mesothelioma: a Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol 2007; 25: 2406-2413
- 30, Baas P, Boogerd W, Dalesio O, et al. Thalidomide in patients with malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer 2005; 48: 291-296
- 31, Kindler HL Vogelzang NJ, Chien K, et al. SU5416 in malignant pleural mesothelioma: a University of Chicago phase II consortium study. J Clin Oncol 2001; 20: 341a (abstract #1359)
- 32, Jahan TM, Gu L, Wang X, et al. Vatalanib (V) for patients with previously untreated advanced malignant mesothelioma (MM): a phase II study by the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 30107). J Clin Oncol 2006; 24: 384s (abstract #7081)
- 33, Janne PA, Wang XF, Krug LM, et al. Sorafenib in malignant pleural mesothelioma (MM): a phase II trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 30307). J Clin Oncol 2007; 25: 435s (abstract #7707)
- 34, Karrison T, Kindler HL, Gandara DR, et al. Final results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin (GC) plus bevacizumab (B) or placebo (P) in patients (pts) with malignant pleural mesothelioma (MM). J Clin Oncol 2007; 25: 391s (abstract #7526)
- 35, Flores RM. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma: The Memorial Sloan-Kettering experience. Lung Cancer 2005; 49 (Suppl1): s71-74
- 36, Hasegawa S, Tanaka F. Malignant mesothelioma: The current status and perspective in Japan and in the world. General Thorac Cardiovasc Surg 2008(in press)
- 37, Cameron RB. Extrapleural pneumonectomy is the preferred surgical management in the multimodality therapy of pleural mesothelioma: con argument. Ann Surg Oncol 2006; 14: 1249-1253
- 38, Treasure T, Utley M. Ten traps for the unway in surgical series: a case study in mesothelioma series. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 133: 1414-1418
- 39, Maziak DE, Gagliardi A, Haynes AE, et al. Surgical management of malignant pleural mesothelioma: a systematic review and evidence summary. Lung Cancer 2005; 48: 157-169
- 40, Flores RM, Zakowski M, Venkatraman E, et al. Prognostic factors in the treatment of malignant pleural mesothelioma at a large tertiary referral center. J Thorac Oncol 2007; 2: 957-965
- 41, Treasure T, Utley M. Mesothelioma: Benefit from surgical resection is questionable. J Thorac Oncol 2007; 2: 885-886
- 42, Treasure T, Tan C, Lang-Lanzdunski L, et al. The MARS trial: mesothelioma and radical surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2006; 5: 58-59

- 43, Soyal O, Karaoglanoglu N, Demircan S, et al. Pleurectomy/decortication for palliation in malignant pleural mesothelioma: results of surgery. Eur J Cardiothorac Surg 1997; 11: 210-213
- 44, Martin-Ucar AE, Edwards JG, Rengajaran A, et al. Palliative surgical debulking in malignant mesothelioma. Predictors of survival and symptom control.Eur J Cardiothorac Surg 2001; 20: 1117-1121.
- 45, Sugarbaker DJ. Macroscopic complete resection: the goal of primary surgery in multimodality therapy for pleural mesothelioma. J Thorac Oncol 2006; 1: 175-176
- 46, Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC, et al. Pleuropneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Experience with 29 patients. Thorax 1976; 31: 15-24
- 47, Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. A Lung Cancer Study Group trial. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 102: 1-9
- 48, Sugarbaker D, Jaklitsch MT, Bueno R, et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 128: 138-146
- 49, Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117: 54-63
- 50, de Perrot M, Uy K, Anraku M, et al. Impact of lymph node metastasis on outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 133: 111-116
- 51, Edwards JG, Martin-Ucar AE, Stewart DJ, et al. Right extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma via median sternotomy or thoracotomy? Short- and long-term results. Eur J Cardiothorac Surg 2007; 31: 759-764
- 52, Rice DC, Stevens CW, Correa AM, Vaporaciyan AA, et al. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. Ann Thorac Surg 2007; 84: 1685-1693
- 53, Aziz T, Jilaihawi A, Prakash D. The management of malignant pleural mesothelioma; single centre experience in 10 years. Eur J Cardiothorac Surg 2002; 22: 298-305
- 54, Martin-Ucar AE, Nakas A, Edwards JG, et al. Case-control study between extrapleural pneumonectomy and radical pleurectomy/decortication for pathological N2 malignant pleural mesothelioma. Eur J Cardiothorac Surg 2007; 31: 765-771
- 55, Okada M, Mimura T, Ohbayashi C, et al. Radical surgery for malignant pleural mesothelioma: results and prognosis. Int Cardiovasc Thorac Surg 2008; 7: 102-106
- 56, Schipper PH, Nichols FC, Thomse KM, et al. Malignant pleural mesothelioma: surgical management in 285 patients. Ann Thorac Surg 2008: 85; 257-264

- 57, Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 2008: 135; 620-626 58, 奥村好邦、田中文啓、長谷川誠紀、福岡和也、中野孝司. 悪性胸膜中皮腫の術前評価と手術適応. 胸部外科 2007; 60: 25-29
- 59, Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesohelioma. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 122: 788-795
- 60, Weder W, Kestenholz P, Taverna C, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2004; 22: 3451-7
- 61, Flores RM, Krug LM, Rosenzweig KE, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II trial. J Thorac Oncol 2006; 1: 289-295
- 62, Weder W, Stahel RA, Bemhard J, et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. Ann Oncol 2007; 18: 1196-1202
- 63, Rea F, Marulli G, Bortolotti L, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy (EPP) and adjuvant hemi-thoracic radiation in malignant pleural mesothelioma (MPM): feasibility and results. Lung Cancer 2007; 57: 89-95
- 64, Krug LM, Pass H, Rush VW, et al. A multicenter U.S. trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin (PC) followed by extrapleural pneumonectomy (EPP) and hemithoracic radiation (RT) for stage I-III malignant pleural mesothelioma (MPM). J Clin Oncol 2007; 25:399s(abstract #7561)
- 65, de Perrot M, Feld R, Anraku M, et al. Impact of induction chemotherapy and adjuvant radiation therapy on outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2007; 25: 436s(abstract #7708)
- 66, 長谷川誠紀、田中文啓、岡田守人他. 我が国における悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療. 肺癌 2008(印刷中)